

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公告

⑪ 特許公報(B2)

昭61-35189

⑫ Int.Cl.⁴

C 07 D 295/08
A 61 K 31/495

識別記号

AAE
AAH
ABE
ACG
AEM

庁内整理番号

7417-4C
7252-4C

⑬公告 昭和61年(1986)8月12日

発明の数 8 (全10頁)

⑭発明の名称 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2,3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン、その製造法およびそれを有効成分とする医薬組成物

⑮特 願 昭56-78562

⑯公 開 昭57-31678

⑰出 願 昭56(1981)5月23日

⑱昭57(1982)2月20日

優先権主張 ⑲1980年5月23日⑳イタリア(IT)㉑22283A/80

⑳発 明 者 カルロ・ミラニ イタリア共和国ミラノ・コルソ・インディペンデンツア23

㉑発 明 者 ジョバンニ・マリア・カルミナチ イタリア共和国ミラノ・ピア・ベルタニ8

㉒発 明 者 アツチリオ・ソペーラ イタリア共和国ミラノ・ピア・デル・カラバツジョ23

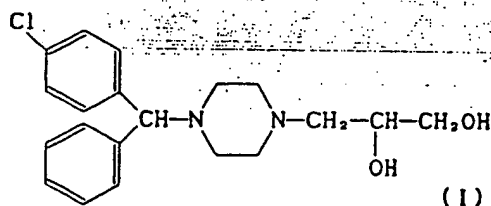
㉓出 願 人 セルビ・エ・チ・エツ イタリア共和国ミラノ・ピア・ガルララーテ184

㉔代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太

審 査 官 河 野 直 樹

⑳特許請求の範囲

1 式(I):



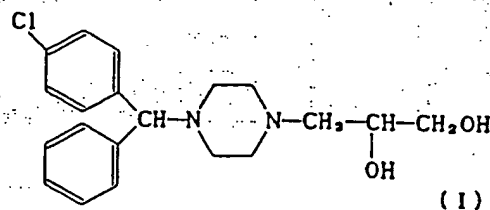
で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2,3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする鎮咳剤として好適な医薬組成物。

2 ビス塩酸塩である特許請求の範囲第1項記載の酸付加塩。

3 ビスマレイン酸塩である特許請求の範囲第1項記載の酸付加塩。

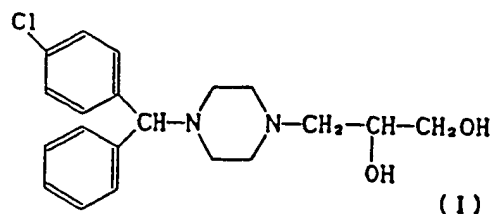
4 ジピクリン酸塩である特許請求の範囲第1項記載の酸付加塩。

5 式(I):



で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2,3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする鎮咳剤として好適な医薬組成物。

6 式(I):

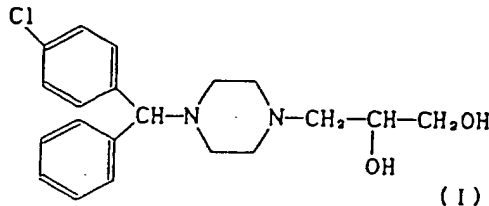


20 で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-

3

4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする抗ヒスタミン剤として好適な医薬組成物。

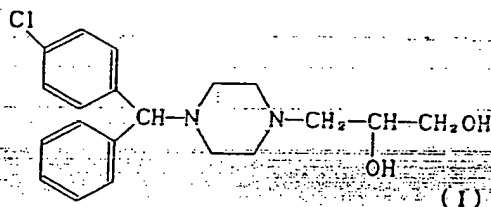
7 式 (I) :



(I)

で表わされる 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする鎮静剤として好適な医薬組成物。

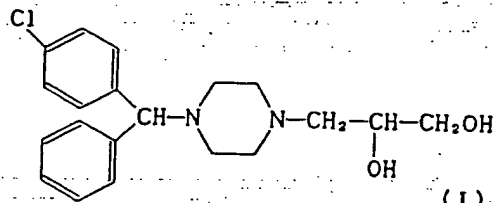
8 式 (I) :



(I)

で表わされる 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする鎮痛剤として好適な医薬組成物。

9 式 (I) :



(I)

で表わされる 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩を有効成分とする抗炎症剤として好適な医薬組成物。

10 経口投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 5 項記載の医薬組成物。

11 経口投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 6 項記載の医薬組成物。

12 経口投与に好適な形態に製剤されてなる特

4

許請求の範囲第 7 項記載の医薬組成物。

13 経口投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 8 項記載の医薬組成物。

14 経口投与に好適な形態に製剤されてなる特

5 許請求の範囲第 9 項記載の医薬組成物。

15 注射投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 5 項記載の医薬組成物。

16 注射投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 6 項記載の医薬組成物。

10 17 注射投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 7 項記載の医薬組成物。

18 注射投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 8 項記載の医薬組成物。

19 注射投与に好適な形態に製剤されてなる特

15 許請求の範囲第 9 項記載の医薬組成物。

20 直腸内投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 5 項記載の医薬組成物。

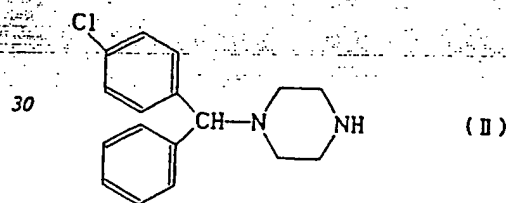
21 直腸内投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 6 項記載の医薬組成物。

22 直腸内投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 7 項記載の医薬組成物。

23 直腸内投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 8 項記載の医薬組成物。

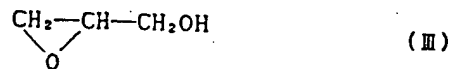
24 直腸内投与に好適な形態に製剤されてなる特許請求の範囲第 9 項記載の医薬組成物。

25 式 (II) :



(II)

で表わされる 1-(4-クロロベンズヒドリル)-35 ピペラジンを式 (III) :

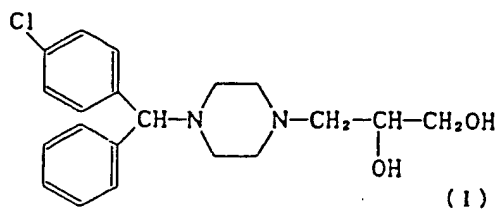


(III)

で表わされる 2・3-エポキシ-1-プロパノールと反応させることを特徴とする式 (I) :

5

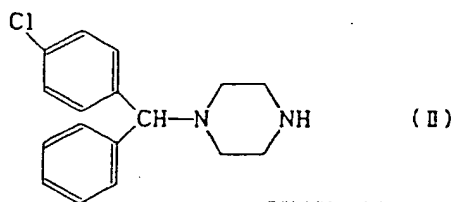
6



(1)

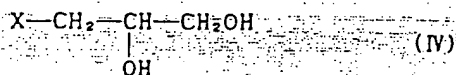
で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩の製造法。

26 式 (II) :



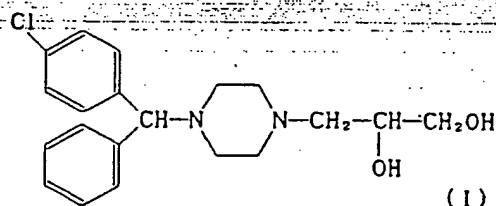
(II)

で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-ピペラジンを一般式 (IV) :



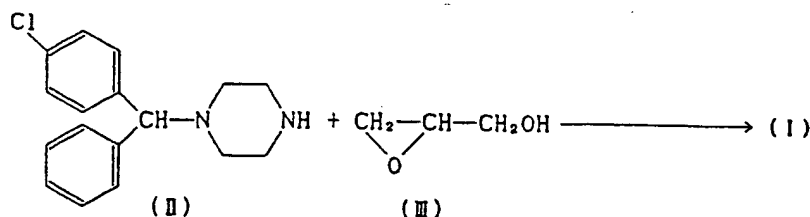
(IV)

(式中、Xはハロゲン原子、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す)で表わされる3-ハロ-25
-1・2-プロパンジオールと反応させることを特徴とする式 (I) :



(I)

で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-35



(II)

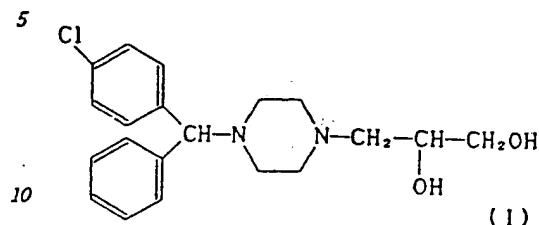
(III)

(b) 式 (II) で表わされる化合物を一般式 (IV) で表わされる3-ハロ-1・2-プロパンジ

*4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその酸付加塩の製造法。

発明の詳細な説明

本発明は、式 (I) :



(I)

で表わされる新規化合物すなわち1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジンまたはその医薬と
15して許容しうる有機または無機酸付加塩、およびそれらの製造法、ならびにそれらを有効成分とする鎮咳作用、抗ヒスタミン作用、鎮静作用、鎮痛作用および抗炎症作用を有する医薬組成物に関する。

20 同様な構造を有するピペラジン誘導体はすでに本件特許出願人による英国特許出願第79/29842号に開示されている。しかしそれらの化合物はまったく鎮咳活性を有していない。

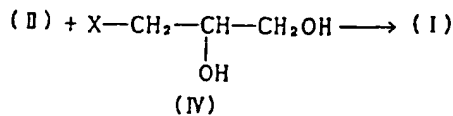
前記式 (I) で表わされる化合物は分子内に25個の塩基性窒素原子を有しているため、有機酸または無機酸によつて1酸付加塩または2酸付加塩とすることができる。また2塩基酸を用いれば酸性塩または中性塩をうることもできる。

30 本発明の化合物は簡単な方法で製造できる。それらを反応式を用いて説明するとつぎのようになる。

(a) 式 (II) で表わされる1-(4-クロロベンズヒドリル)-ピペラジンを式 (III) で表わされる2・3-エポキシ-1-プロパノールと反応させる。

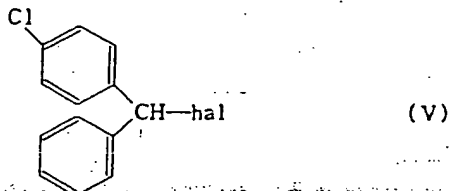
ールと反応させる。

7



(式中、Xはハロゲン原子、好ましくは臭素原子または塩素原子を表わす)

これらの製造法の出発物質に用いる式(II)で表わされる1-(4-クロロベンズヒドрил)-ピペラジンは英国特許第817231号明細書、米国特許第2899436号明細書およびフランス特許出願第7303599号明細書に開示されているが、その物理化学的性質およびその製造法は開示されていない。そこでこの式(II)で表わされる化合物はつぎの一般式(V)：



(式中、halはハロゲン原子、好ましくは臭素原子または塩素原子を表わす)で表わされるハロゲン化ベンズヒドрил類とピペラジンまたは1個のチツ素原子上に容易に除去しうる置換基、たとえばエトキシカルボニル基もしくはベンジル基を有するピペラジン誘導体とを反応させることによつて製造し、本発明に用いた。

前述したように、本発明の化合物は顕著な鎮咳作用、抗ヒスタミン作用、鎮静作用、鎮痛作用および抗炎症作用を有する。これらのすぐれた生物学的性質に加えて本発明の化合物はつぎの第1表に示すように毒性が低い。マウスおよびラットを用い、本発明の化合物、すなわち1-(4-クロロベンズヒドрил)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ピペラジン(以下、特記しないかぎりS-1498と称する)をフリー塩基の状態で経口投与したLD₅₀値と対照化合物としてコデインを経口投与したLD₅₀値を第1表に示す。

8

第 1 表

供試化合物	マウス (mg/kg体重)	ラット (mg/kg体重)
S-1498	750	690
コデイン	405	515

これらの値からS-1498の毒性は広く鎮咳剤として用いられているコデイン(リクトフィールド(Lichtfield)およびウイルコクソン(Wilcoxon)、Journ. Pharm. Expt. Ther., 96, 99 (1949) 参照)よりも低いことがつきりと確認される。

鎮咳作用はモルモット、ラットおよびネコを用いた後述の種々の実験によつて調べた。

その実験の代表例は、麻酔をかけられていないモルモットを36%クエン酸水溶液のエアゾールにさらし、一定時間内の咳の回数を測定する実験である。この実験でS-1498を経口投与および腹腔内投与されたモルモットはかなり咳の回数が抑制されていることがわかり、この抑制活性はコデインのそれよりも良いことがわかった。第2表に示す値はS-1498またはコデインを50mg/kg体重経口投与したモルモットを30分後に前記エアゾールにさらし、10分間の咳の回数を測定した結果である。さらに第2表には対照例として生理溶液のみを経口投与(対照投与)したほかは同様にして実験を行なった結果および該対照例に対する咳の減少率をパーセント(%)で示す。

第 2 表

動物番号	咳の回数(回)		
	対照投与	S-1498 投与	コデイン 投与
1	36	10	7
2	24	8	16
3	26	7	12
4	32	10	15
5	31	11	9
6	35	9	24
7	27	17	22
8	34	13	12
9	36	10	25

動物番号	咳の回数(回)		
	対照投与	S-1498投与	コデイン投与
10	30	9	20
11	28	11	16
12	34	10	11
平均値±標準偏差	31.08±1.18	10.42±0.74	15.75±1.71
減少率(%)	—	-66.48	-49.32
P	—	<0.001	<0.001

ED₅₀値(50%抑制する投与量)を測定したところ、S-1498は経口投与および腹腔内投与とも42mg/kg体重であつた。これに対し、コデインの経口投与によるED₅₀値は55mg/kg体重(フリー塩基として)であつた。

つぎの実験にはS-1498の40mg/kg体重を経口投与したモルモットを30分後に、10%酢酸水溶液のエアゾールにさらし、10分間内の咳回数を測定した。さらに対照例として、S-1498に代えて生理溶液を投与(対照投与)したほかは同様にして咳回数を測定した。それらの結果を第3表に示す。

第 3 表

動物番号	咳の回数(回)	
	対照投与	S-1498投与
1	20	4
2	16	6
3	13	7
4	17	11
5	19	10
6	15	5
7	21	6
8	23	3
9	14	11
10	17	11
11	17	6
12	16	13
平均値±標準偏差	17.33±0.85	7.67±0.96

動物番号	咳の回数(回)	
	対照投与	S-1498投与
減少率(%)	—	-55.74
P	—	<0.001

第3番目の実験は、クロラロース75mg/kg体重を静脈内投与して麻酔をかけたネコを用い、はばドメンジョーツ(Domenjoz)の方法にしたがって行なつた(Arch. Exp. Path. Pharmacol. 19, 215 (1952) 参照)。この実験から45mg/kg体重のS-1498を十二指腸内投与したばあい対照投与にくらべて上位喉頭神経(superior Laryngeal nerve)の刺激が62%も抑制されることがわかつた。また同様にして麻酔をかけ、S-1498を投与したネコにその気管に機械的な刺激を与えて咳を誘発させて咳の回数を測定したところ、対照投与にくらべて50~60%の減少が測定された。

S-1498の抗ヒスタミン活性は試験管内(in vitro)試験法および生体内(in vivo)試験法によつて調べた。

カスチロ(Castillo)およびデ・ベール(De Beer)のモルモットの気管輪(trachea rings)を用いて行なつた試験管内試験法(J. Pharmacol. 90, 104 (1947))で本発明の化合物を試験したところ、ヒスタミンまたはアセチルコリンによつて生ぜしめた痙攣に対していちじるしい括抗質活性が測定された。ED₅₀値はヒスタミンに対して4 μg/mlおよびアセチルコリンに対して16 μg/mlがそれぞれ測定された。同様な活性値は隔離されたモルモットの腸管にヒスタミンまたはアセチルコリンによつて生ぜしめた痙攣に対してもみられた。

モルモットを用いた生体内実験では、S-1498の60mg/kg体重を経口投与または腹腔内投与したばあいヒスタミンのエアゾールにさらすことによつて誘発された気管支痙攣は対照投与に比較するとほとんど抑制されることがわかつた。第4表にえられた結果を示すが、S-1498はエアゾールにさらす30分前に投与しており、また記載の数値は気管支痙攣が観測されたのちの耐性時間(resistance time)を秒で表わしたものである。なお対照例としてS-1498に代えて生理溶液の5

11

12

ml/kg体重を投与（対照投与）したばあいの結果を示す。

第 4 表

動物番号	耐性時間（秒）	
	対照投与	S-1498投与
1	220	600以上
2	130	600以上
3	165	600以上
4	170	600以上
5	180	600以上
6	160	600以上
7	130	600以上
8	190	600以上
9	185	600以上
10	210	600以上
11	155	600以上
12	200	600以上
平均値±標準偏差		174.58±8.26 600以上
抑制率(%)		0 100

S-1498の鎮静作用はエス・アービン (S. Irwin) によって提案された行動形態の観察試験法 (Psychopharmacologia, Berl., 13, 222~257 (1968) 参照) を利用し、マウスを用いて評価した。このときマウスの自発的な行動性を直接のパラメータとして考慮に入れた。この試験において本発明の化合物 (S-1498) は観察を開始する30分前に110mg/kg体重の投与量を経口投与した。実験動物の自発的な行動性は動物が決められた時間内 (5分間) に実験器具内にあるわく (threshold) を通り抜けた回数で評価した。えられた結果を第5表に示す。なお第5表中、S-1498に代えて生理溶液の25ml/kg体重を経口投与 (対照投与) した結果を対照例として示す。また減少率は対照例を基準にして算出したものである。

第 5 表

動物番号	通り抜け回数 (回)	
	対照投与	S-1498投与
1	43	24
2	51	33
3	53	34
4	45	14
5	60	34
6	42	28
7	45	31
8	55	17
9	61	14
10	50	38
11	43	33
12	41	39
13	51	29
14	53	17
15	63	22
16	49	8
平均値±標準偏差		50.31±1.74 25.94±2.39
減少率(%)		- -48.44
P		<0.001

S-1498の抗炎症作用はラットを用いカラゲニン (carrageenin) で誘発された浮腫の体積を測定するシー・エイ・ウインター (C. A. Winter) らの方法 (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 111, 544 (1962) 参照) を応用して評価した。この実験で本発明の化合物 (S-1498) は実験動物に130mg/kg体重経口投与し、その30分後にカラゲニンの懸濁液を後足に注射した。注射した1時間後、2時間後および3時間後に浮腫の体積をプレスチモグラフによって測定した。えられた結果を第6表に示す。なお第6表にS-1498に代えて生理溶液の5ml/kg体重を経口投与 (対照投与) した結果を対照例として示し、その対照例を基準にして算出した減少率をあわせて示す。

第 6 表

	浮腫の体積 ($\times 10^{-2}$ ml)					
	対 照 投 与			S-1498 投 与		
	1時間後	2時間後	3時間後	1時間後	2時間後	3時間後
1	35	115	165	20	45	85
2	25	70	130	10	60	110
3	30	60	145	10	75	90
4	35	80	110	10	55	140
5	25	45	160	15	60	85
6	40	65	155	25	45	160
7	30	40	130	15	60	95
8	50	135	125	10	55	65
9	30	120	120	10	45	105
10	35	85	170	10	40	135
11	25	70	145	15	45	90
12	30	95	130	20	60	120
13	35	90	165	15	40	95
14	40	85	140	10	45	105
15	25	70	155	10	55	125
平均値±標準偏差	32.67±1.82	81.67±6.88	143±4.75	13.67±1.24	52.33±2.53	107.0±6.17
減 少 率 (%)	—	—	—	-58.16	-35.93	-25.17
P	—	—	—	<0.001	<0.001	<0.001

最後に、S-1498の鎮痛活性はのたうちまわる回数を測定するコスター (Koster) の方法 Fed.Proc.18, 412 (1959) 参照) を応用し、マウスを用いて評価した。すなわちマウスに本発明の化合物 (S-1498) を 50mg/kg 体重または 100mg/kg 体重経口投与し、30分後にのたうちまわりの誘発剤として0.8%酢酸を腹腔内投与し、そののち15分間内ののたうちまわりの回数を測定した。S-1498に代えて生理溶液の 25ml/kg 体重を投与 (対照投与) した結果を対照例とし、それを基準にして減少率を算出した。これらの結果を第7表に示す。

第 7 表

動物番号	のたうちまわりの回数 (回)		
	対照投与	S-1498投与	
		50mg/kg 体重	100mg/kg 体重
1	52	4	6
2	48	11	6
3	40	29	10
4	34	32	11
5	28	17	9
6	29	9	10
7	30	10	8
8	33	18	10
9	28	11	9
10	31	17	10
11	30	21	11

15

動物番号	のたうちまわりの回数 (回)		
	対照投与	S-1498投与	
		50mg/kg 体重	100mg/kg 体重
12	35	12	10
13	29	20	6
平均値±標準偏差	34.38±2.15	16.23±2.22	8.92±0.51
変化率(%)	—	-52.79	-74.05
P	—	<0.001	<0.001

前述したごとく S-1498 はいちじるしい薬理活性を有しているだけでなく毒性が低い。そのことをさらに明らかにするために、本発明の化合物 (S-1498) の慢性毒性試験をラットおよびイヌを用いて行なった。これらの実験動物に 1 日あたり 25mg/kg 体重または 50mg/kg 体重を 6 カ月間毎日経口投与を行なったが、その結果それらの投与量では完全に耐毒性があることがわかった。

そこでつぎに、ヒトによる予備の試験を行なった。すなわち、刺激性の咳をともなう喉頭気管炎、急性気管支炎または慢性気管支炎をわずらった 20 才から 55 才までの男性および女性の患者 20 人に本発明の化合物 (S-1498) を 1 日あたり 75mg (25mg ずつを 3 回に分けて) 投与した。その結果、患者全員に咳の完全な消失またはいちじるしい減少がみられた。

皮膚アレルギーをわずらった 4 人の患者に S-1498 を同様にして投与したところ早期の回復がみられた。

本発明によれば S-1698 はフリー塩基の形態もしくは製薬学的に許容しうる有機酸または無機酸の付加塩の形態で用いられる。また S-1498 は経口投与、直腸内投与および非経口投与 (皮下、静脈および筋肉内投与) などに好適な形態に製剤でき、それぞれの投与法に応じて固形または液状の形態に製剤しうる。

固形の製剤例としては、錠剤、カプセル、散剤、顆粒および糖衣錠などがあげられる。これらのばあいたえば白糖、乳糖およびデンプンなどの不活性な増量剤ならびにたとえばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤など、ごく一般に用い

16

られている賦形剤を活性成分に混合して用いる。

液状の製剤例としては乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルなどがあげられる。そのような組成物は水や流動パラフィンなどの不活性な増量剤のほか通常用いられうる乳化剤、着色剤および香料などを活性成分に添加混合してつくられる。

さらに非経口投与に好適な医薬組成物は水またはそれを溶媒または賦形剤とする溶液、懸濁液または乳濁液などを殺菌したものである。溶媒または賦形剤としては、たとえばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油 (たとえばオリーブ油など) および (または) 注射液に用いられうる有機エステル (たとえばオレイン酸エテルなど) などがあげられ、効果的に用いられうる。なお殺菌にはいろいろな方法を適用することが可能であり、たとえば細菌ろ過 (bacteriological filter) 法、殺菌剤の組成物内添加法もしくは照射法、加熱法などがあげられる。この非経口投与に好適な医薬組成物は無菌の固形組成物をその使用前に無菌の溶媒に溶かして調製することもできる。

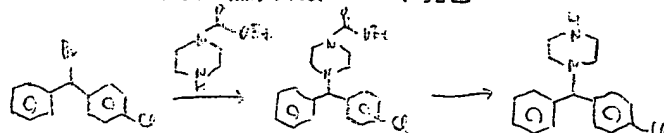
直腸内投与に用いられる医薬組成物としてはたとえば活性成分にココアバターまたはロウなどの賦形剤として加えてなる坐薬などがあげられる。

つぎに実施例をあげて本発明の製造法を詳細に説明するが、本発明はそれらの実施例にのみ限定されるものではない。

実施例 1

(A) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-エトキシカルボニル-ピペラジンの製造)

4-クロロベンズヒドリル-ブロマイド 22.3g (0.079 モル)、N-エトキシカルボニル-ピペラジン 12.51g (0.079 モル) および無水炭酸ナトリウム 8.4g (0.079 モル) からなる混合物を無水キシレン 50ml に加え、10 時間加熱還流した。反応液を室温にまで冷却したのち、無機塩をろ過し、さらに無水ベンゼンで洗浄した。母液および洗液は集めて無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。つぎに溶媒を減圧下で留去して油状残渣 28.2g (理論収量に対してほぼ 100%) をえた。該油状残渣の薄層クロマトグラフィー (TLC) は R_f 値 0.78 (Merck F254 シリカゲルプレート、展開溶媒: 無水酢酸エチル、発色



法：紫外線光 (U.V. light) に主スポットを示した。該油状残渣は精製せずに、つぎの反応に供した。

(B) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジンの製造)

水酸化カリウム 120g および前記(A)で製造した油状残渣 28.1g (約 0.079 モル) を 95% エタノール 535ml に加え約 20 時間還流した。反応液を冷却し、不溶物を濾過したのち、濾液を減圧下で濃縮して、残渣をえた。該残渣に水を加え、えられた水溶液をジエチルエーテルで抽出した (350ml × 4 回)。この抽出液は集めて水洗し、無水炭酸カリウム上で乾燥し、さらに減圧下で留去して目的の 1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジン 17.5g (0.061 モル、4-クロロベンズヒドリル-プロマイドを基準にした収率：77.2%) を油状残渣としてえた。

純度：90~93% (HClO₄ で滴定)

(C) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンおよびそのビス塩酸塩の製造)

前記(B)で製造した油状残渣 5.0g (0.017 モル) をエタノール 7.6ml に溶かした。えられた溶液を攪拌しながら温度が 50°C を超えないように注意して 2・3-エポキシ-1-プロパノール 1.29g (0.017 モル) を水 3.6ml に溶かした溶液をゆつくり加えた。さらに室温で 7 時間攪拌したのち、溶媒を減圧下で留去した。えられた残渣にベンゼンを加え、つぎにベンゼンを留去する操作を 2 回繰返して、残渣を乾燥した。えられた粗生成物につづいて少量の無水エタノールを加え、攪拌しながら塩化水素の無水エタノール溶液を滴下することにより 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンのビス塩酸塩の沈殿をえた。

収量：4.2g (収率 57%)

再結晶溶媒：無水エタノール

融点：215~217°C

TLC：単一なスポット

元素分析値：C₂₀H₂₇Cl₂N₂O₂ (分子量 433.82 として)

理論値 (%)：C 55.32 H 6.15 N 6.32

実測値 (%)：C 55.37 H 6.27 N 6.46

純度 (塩素イオンの銀滴定法 (Argentimetric titration of chlorine ion))：100%

実施例 2

(A) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-ベンジル-ビペラジンの製造)

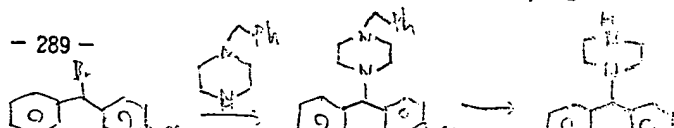
4-クロロベンズヒドリル-プロマイド 44.6g (0.158 モル)、1-ベンジル-ビペラジン 27.85g (0.158 モル) および無水炭酸カリウム 21.85g (0.158 モル) をキシレンに加えた混合物を約 12 時間還流した。室温にまで冷却したのちすべての不溶物を濾過して除き、えられた濾液は無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、さらに溶媒を減圧下で留去した。かくして 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-ベンジル-ビペラジンの未精製油状残渣 58.9g (理論収量に対する収率 99%、純度：92% (HClO₄ で滴定)) をえた。この油状残渣は精製せずにそのままつぎの反応に供した。

(B) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジンの製造)

前記(A)で製造した油状残渣 6.0g (0.016 モル) をエタノールに溶かし、10% パラジウム-炭素 1.0g の存在下 50°C、3 気圧で水素添加した。触媒を濾過して除いたのち溶媒を減圧下で留去して、純度 94% (HClO₄ で滴定) を有する 1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジン 3.03g (理論収量に対して 66%) の粗生成物をえた。このものは実施例 1 の(B)でえた油状残渣と同じ TLC パターンを示した。

(C) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンおよびそのビスマレイン酸塩の製造)

前記(B)で製造した粗生成物の 2.8g (0.01 モル) および 2・3-エポキシ-1-プロパノールの 0.76g (0.01 モル) を用いて実施例 1 の(C)の方法と同様に操作して実験を行ない、未精製の 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンのフリー塩基をえた。このものは少量の無水エタノールに溶かし 50~60°C にまで加熱したのちつづいて攪拌しながらマレイン酸の熱アルコール溶液を滴下した。反応液を冷却すると生成物すなわち 1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビ



19

ベラジンが析出した。

再結晶溶媒：無水エタノール

融点：124～126°C

元素分析値： $C_{28}H_{33}ClN_2O_4$ （分子量593.04として）

理論値（%）：C 56.69 H 5.41 N 4.78

実測値（%）：C 56.71 H 5.61 N 4.72

実施例 3

(A) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジンの製造)

攪拌しながら4-クロロベンズヒドリル-ブロマイドに無水ビペラジン3.5g（0.04モル）をトルエン20mlに溶かした溶液を滴下した。反応液を12時間還流し、つぎに室温にまで冷却したのち析出したビペラジン臭化水素酸塩を濾過して除いた。濾液を減圧下で濃縮し、えられた油状残渣は減圧蒸留し、沸点231～234°C/10mmHgのフラクションを集めて精製品1.35g（理論収量に対する収率48%）をえた。

なお、このものはシリカゲルカラムを用い、ジエチルエーテル/軽油（1：1（体積比））で溶出させることによつても精製することができる。

(B) (1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンおよびそのジビクリン酸塩の製造)

前記(A)で製造した1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジンと2・3-エポキシ-1-プロパノールとの反応を実施例1または実施例2と同様にして行ない1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンをフリー塩基としてえ

20

た。このものに飽和ビクリン酸アルコール溶液を加えることにより、容易に相当するジビクリン酸塩をえた。

再結晶溶媒：無水エタノール

融点：203～205°C

元素分析値： $C_{32}H_{31}ClN_2O_8$ （分子量819.11として）

理論値（%）：

C 46.77 H 3.73 N 13.51

実測値（%）：

C 46.92 H 3.81 N 13.68

実施例 4

(1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンの製造)

1-(4-クロロベンズヒドリル)-ビペラジン28.6g（0.1モル）（前記実施例1～3のいずれかの方法で製造）、3-クロロ-1・2-プロパンジオール22.1g（0.02モル）およびトリエチルアミン10.1g（0.1モル）を無水キシレンに加えた混合物を130°Cで8時間加熱した。反応液を室温にまで冷却したのち、無水ベンゼン200mlを加え、不溶物を濾過し、濾液は10%NaOH水溶液で洗浄した。ついで有機層を無水炭酸カリウム上で乾燥し、溶媒は減圧下で留去した。えられた残渣を減圧下（50～60°C/0.1mmHg）で加熱して、残留するトリエチルアミンを除いた。かくして1-(4-クロロベンズヒドリル)-4-(2・3-ビス-ヒドロキシプロピル)-ビペラジンをフリー塩基としてえたが、このものは前記実施例1～3と同様にして酸付加塩とするのに十分な純度を有していた。